

## · 综述 ·

## 高压氧治疗糖尿病足溃疡的研究进展

郭志芹 韩学尧 沈景红

【摘要】 糖尿病足溃疡是糖尿病并发症之一,若得不到及时正确的治疗,致残、致死率极高。目前临床治疗需要联合多种手段。高压氧治疗可以改善创面组织缺氧、增强灌注、减少水肿、下调炎性细胞因子、促进成纤维细胞增殖和胶原合成、动员血管干细胞并刺激血管生成等,促进溃疡愈合,目前已经成为糖尿病足溃疡治疗的有效辅助治疗方法之一。临床应用时需要严格掌握适应证、禁忌证,使用正确的方法以及适当的疗程,并注意不良反应。

【关键词】 糖尿病足;高压氧;治疗

Hyperbaric oxygen therapy for diabetic foot ulcers Guo Zhiqin\*, Han Xueyao, Shen Jinghong.

\* Department of Endocrinology, Shanxi University of Traditional Chinese Medicine Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Taiyuan 030013, China

Corresponding author: Guo Zhiqin, Email: 1409020578@qq.com

【Abstract】 Diabetic foot ulcer is one of the diabetic complications. It will lead to a high rate of disability and mortality if not timely and correctly treated. Current clinical treatment needs a combination of various means. Hyperbaric oxygen therapy can improve tissue hypoxia, enhance perfusion, reduce edema, down-regulate inflammatory cytokines, promote fibroblast proliferation and collagen synthesis, mobilize vascular stem cells and stimulate angiogenesis, so that it can promote ulcer healing. Hyperbaric oxygen therapy has become one of the effective adjuvant therapy to treat diabetic foot ulcer. Clinical application needs to grasp strictly the indications and contraindications, use the correct method and appropriate treatment, and pay attention to the side effects.

【Key words】 Diabetic foot; Hyperbaric oxygenation; Treatment

糖尿病足溃疡是糖尿病并发症之一,如果得不到及时诊治,可导致感染、坏疽、截肢,甚至死亡,大约15%的糖尿病患者会并发糖尿病足病,糖尿病患者下肢截肢率是非糖尿病患者的15倍,大约50%~70%的下肢截肢是由于糖尿病足溃疡<sup>[1]</sup>。据报道,世界范围内,每30秒就有1例由糖尿病足病导致的截肢<sup>[2]</sup>。导致糖尿病足病最主要的原因是缺血性、神经性或神经缺血性病变<sup>[3]</sup>。糖尿病足病的临床治疗效果差,需要联合多种方法综合治疗。高压氧治疗是指在高压氧舱中吸入100%的氧气,压力大于1个标准大气压,目前研究显示高压氧治疗可以通过复杂的机制,促进糖尿病足溃疡愈合。本文将对高压氧治疗糖尿病足溃疡作一综述。

## 1 高压氧治疗糖尿病足溃疡的机制复杂多样

研究表明,高压氧治疗可以改善创面组织缺氧、增强灌注、减少水肿、下调炎性细胞因子、促进成纤维细胞增殖和胶原合成、动员血管干细胞并刺激血管生成,因此,可以改善糖尿病患者足部溃疡的缺血、缺氧,促进溃疡愈合。

1.1 减少炎性介质释放 炎性介质包括白细胞介素(IL)-6家族和肿瘤坏死因子家族。在大鼠缺血损伤模型,高压氧治疗可减少IL-1、IL-6、IL-8和IL-10的表达<sup>[4-5]</sup>。此外,高压氧治疗也可以降低炎症反应,减少巨噬细胞趋化性和激活因子、巨噬细胞趋化蛋白-1、角质形成细胞趋化因子和 $\gamma$ 干扰素诱导蛋白-10<sup>[6]</sup>。

1.2 调节细胞凋亡相关蛋白 在缺血、缺氧模型大鼠中,高压氧治疗可减少caspase-3的分泌,抑制细胞凋亡<sup>[7]</sup>。在心肌梗死大鼠模型中,高压氧治疗可上调B淋巴细胞-2/B淋巴细胞相关蛋白比值,从而抑

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2017.02.010

作者单位:030013 太原,山西中医学院中西医结合医院内分泌科(郭志芹);100035 北京大学人民医院内分泌科(韩学尧);100043 北京石景山区中医医院内科(沈景红)

通信作者:郭志芹,Email: 1409020578@qq.com

制凋亡,同时提高硫氧还蛋白还原酶活性,具有抗细胞凋亡作用<sup>[8]</sup>。

**1.3 增加生长因子的合成** Aydin等<sup>[9]</sup>测定高压氧以及非高压氧治疗糖尿病足溃疡患者治疗前、后胰岛素样生长因子(IGF)-1的水平,结果发现高压氧治疗组IGF-1水平显著升高,促进糖尿病足溃疡的愈合,并且认为IGF-1是糖尿病足溃疡愈合的一个预测因子。应用高压氧辅以硫辛酸治疗慢性伤口发现,伤口组织内和血清中血管内皮生长因子和表皮生长因子水平均明显升高,IL-6和肿瘤坏死因子- $\alpha$ 水平则降低<sup>[10]</sup>。另外,高压氧治疗可以通过上调血小板源性生长因子受体水平,促进体外软骨细胞生长<sup>[11]</sup>。

**1.4 调节干细胞** 高压氧治疗还可能调动人类干细胞<sup>[12-13]</sup>。重新动员的干细胞含有更多的低氧诱导因子(HIF)-1、HIF-2和硫氧还蛋白,其在小鼠模型中表现出新生血管形成改善<sup>[12]</sup>。另外,研究显示,高压氧治疗后大多数患者伤口边缘 HIF 和硫氧还蛋白来自局部的干细胞,表明在糖尿病伤口愈合中造血干细胞发挥了关键作用。

## 2 高压氧治疗糖尿病足溃疡的适应证

2015 年中华医学会高压氧医学分会制定的《医学用高压氧舱管理与应用规范》和 2010 年美国海底和高压医疗学会提出的高压氧治疗适应证均明确包括糖尿病足溃疡,还包括气性坏疽、厌氧菌感染、植皮后(指、趾)肢端的血供不良、骨髓炎、慢性皮肤溃疡这些糖尿病患者极易发生的合并疾病<sup>[14-15]</sup>。对于糖尿病足中适宜高压氧治疗的具体条件,多数研究均以Wagner分级判定,对Wagner 1~4级患者研究较多。Wagner 0级为糖尿病足高危患者,无需特殊治疗;Wagner 5级为严重的湿性或者干性坏疽,需要外科手术截肢治疗;而Wagner 1~4级多数需要在清创换药等常规治疗外,同时采取更多积极有效的方法,治疗效果好,可有良好转归,若疗效差,则转为Wagner 5级接受截肢手术治疗,所以需要对这些患者进行研究,以发现更多、有效的治疗方法<sup>[16-18]</sup>。美国医疗保险和医疗补助服务中心已批准符合以下标准的糖尿病创面患者接受高压氧治疗:(1)1型或2型糖尿病,有下肢伤口。(2)伤口为Wagner 3级或更高级。(3)经过标准伤口治疗失败者(标准伤口治疗定义为30 d的标准治疗,包括评估和纠正血管畸形、优化营养状况、血糖控制、清创、湿润伤口敷料、减轻负荷和控制感染)<sup>[15]</sup>。

## 3 高压氧治疗糖尿病足溃疡的禁忌证

2015 年中华医学会高压氧医学分会制定的《医学用高压氧舱管理与应用规范》中高压氧治疗绝对禁忌证为未经治疗的气胸,还有 14 种相对禁忌证:(1)重症上呼吸道感染。(2)重度肺气肿。(3)支气管扩张症。(4)重度鼻窦炎。(5)心脏Ⅱ度以上房室传导阻滞。(6)血压过高者(收缩压 > 180 mmHg 或舒张压 > 110 mmHg, 1 mmHg = 0.133 kPa)。(7)心动过缓(< 50 次/min)。(8)未经处理的恶性肿瘤。(9)视网膜剥离。(10)早期妊娠(3个月内)。(11)活动性内出血及出血性疾病。(12)肺结核空洞形成并咯血者。(13)早产儿及极低体重新生儿( $\leq 2\,000$  g)。(14)肺大泡<sup>[14]</sup>。当糖尿病足病患者需要高压氧治疗,应该排除合并以上禁忌证。

## 4 高压氧治疗糖尿病足溃疡的方法

糖尿病足溃疡高压氧治疗多数给予 1.4~3.0 个标准大气压,每天单次治疗时间共为 90~100 min,每周治疗 5 次,8~10 周为一个疗程或直至伤口愈合。在Löndahl等<sup>[16]</sup>的研究中,空气中加压 5 min,2.5 个标准大气压 85 min,减压 5 min,共 95 min,每周 5 次,共 8 周,最多延长至 10 周,但总次数仍不超过 40 次。Duzgun等<sup>[17]</sup>则采用 2~3 个绝对大气压,每次 90 min,每天 2 次与每天 1 次交替进行,治疗 20~30 d。另有研究应用高压氧治疗 40 例糖尿病足溃疡患者的复杂性伤口,2.0~2.4 个标准大气压,100% 氧气治疗 90 min,每 30 min 一个周期,中间予 5~10 min 的空气间隔,每周 5 d,至少治疗 8 周或直到伤口完全愈合<sup>[19-20]</sup>。

## 5 高压氧治疗糖尿病足溃疡的临床疗效

大量随机、对照研究表明,高压氧治疗糖尿病足溃疡有效。Löndahl等<sup>[16]</sup>以糖尿病足溃疡治愈为主要终点,大截肢和死亡为次要终点,94 例患者接受随机、单中心、双盲安慰剂临床对照试验,高压氧治疗作为糖尿病足溃疡的辅助治疗方式,与高压空气对照组相比使溃疡治愈率提高 1 倍(52% 比 29%,  $P=0.03$ )。Duzgun等<sup>[17]</sup>在一项非盲、随机研究中比较高压氧治疗与标准治疗的效果,对 100 例糖尿病足部溃疡持续治疗至少 4 周,92 周随访时,接受高压氧治疗的患者 66% 达到最初要求的治疗效果,而标准治疗组为 0。Kalani等<sup>[18]</sup>的研究包括 38 例缺血性溃疡伴不完全性坏疽患者,治疗 3 年后随访发

现,17 例接受高压氧治疗的患者中76% 皮肤溃疡完全愈合,常规治疗组为48%。Opasanon等<sup>[19]</sup>对 40 例复杂性伤口进行高压氧治疗,其中包括糖尿病足溃疡,研究显示高压氧治疗加快了伤口愈合,所有患者表现为持续性的临床改善,而且 5 次高压氧治疗会使伤口面积显著减小,连续完成前 10 次治疗对于整体疗效非常重要。Oliveira等<sup>[20]</sup>研究中,主要终点是溃疡完全上皮化和(或)无残留溃疡或感染瘢痕愈合,23 例 Wagner 2 级糖尿病足溃疡经高压氧治疗后65% 愈合。

尽管多数研究表明高压氧治疗会促进糖尿病足溃疡伤口愈合,减少截肢率,但目前仍然存在争议。Margolis等<sup>[21]</sup>进行的队列研究提出,高压氧治疗糖尿病足溃疡缺乏有效性,并且不能减少截肢率,但 Hawkins<sup>[22]</sup>评论却对这一研究提出质疑,认为这项研究存在统计学上的错误,文章题目对研究结果存在不正确表达。Fedorko等<sup>[23]</sup>为评估高压氧治疗在减少重大截肢和改善糖尿病患者慢性伤口愈合的治疗效果而进行前瞻性、随机、双盲临床对照试验,Wagner 2~4 级糖尿病足溃疡患者 103 例纳入研究,主要终点截肢的标准由血管外科医生评价,次要终点为伤口愈合,对照组( $n=54$ )有 13 例和高压氧治疗组( $n=49$ )有 11 例最终需要截肢( $P=0.846$ );对照组 12 例(22%)和高压氧治疗组 10 例(20%)痊愈( $P=0.823$ );所有其他伤口愈合指标差异也没有统计学意义,认为高压氧治疗不减少糖尿病足溃疡截肢或促进伤口愈合,提出今后仍需要大规模的双盲、随机、对照研究进一步明确高压氧治疗的疗效。

## 6 影响高压氧治疗糖尿病足溃疡的因素

Löndahl 等<sup>[16]</sup>研究表明足趾动脉压  $< 5$  mmHg 不影响高压氧治疗的效果。Opasanon等<sup>[19]</sup>研究提示,经皮氧分压  $TcPO_2 < 20$  mmHg 会使伤口愈合率降低 39 倍。Akgül 等<sup>[24]</sup>回顾性分析高压氧治疗 Wagner 3~5 级的糖尿病足 117 例共 126 个伤口,结果显示存在冠心病史、卒中史和非增殖性、增殖性糖尿病视网膜病变会影响高压氧治疗的效果,但高血压、主动吸烟、神经病变、终末期肾病则不会对高压氧治疗效果产生影响。股动脉水平的外周血管病变对高压氧治疗效果有显著负面影响,这种情况应该首先考虑外科手术治疗,但膝以下的血管病变不会影响高压氧治疗效果。

## 7 不良反应

高压氧治疗的不良反应包括惊厥型氧中毒、中耳气压伤、肺气压伤、减压病。多数研究高压氧治疗无明显严重不良反应,常见为轻微的耳胀闷感、耳鸣、头痛<sup>[14]</sup>。Löndahl 等<sup>[16]</sup>研究中共进行 3 225 次治疗,高压氧治疗组有 1 例死亡,不能排除与高压氧治疗相关;对照组有 1 例入院 24 h 内意识丧失;高压氧治疗组 2 例、对照组 4 例治疗后 6 h 内发生低血糖,两组无差别;每组各有 2 例中耳气压伤,耳部疼痛需要鼓膜穿刺术,通过咽鼓管植入软管以平衡空气压力;高压氧治疗组有 1 例治疗相关性眩晕,1 例恶性性白内障,对照组有 1 例高压氧舱摔倒后轻微头部外伤;无氧中毒、癫痫发作、气胸发生。Kalani 等<sup>[18]</sup>的研究中有 1 例表现为白内障进展,另 1 例为耳痛,应用缩血管剂治疗好转。Opasanon 等<sup>[19]</sup>研究报道没有发生威胁生命的不良反应。

综上所述,对于高压氧治疗糖尿病足溃疡的机制需要更多的深入研究。高压氧治疗糖尿病足溃疡有一定临床疗效,但目前仍然存在争议;未来还需要大规模、随机、双盲、多中心、大样本的研究。

## 参 考 文 献

- [1] Leone S, Pascale R, Vitale M, et al. Epidemiology of diabetic foot[J]. Infez Med, 2012, 20(Suppl 1): 8-13.
- [2] Richard JL, Schuldiner S. Epidemiology of diabetic foot problems[J]. Rev Med Interne, 2008, 29(Suppl 2): S222-S230. DOI: 10.1016/S0248-8663(08)73949-3.
- [3] Alavi A, Sibbald RG, Mayer D, et al. Diabetic foot ulcers: part II. management[J]. J Am Acad Dermatol, 2014, 70(1): 21.e1-e24. DOI: 10.1016/j.jaad.2013.07.048.
- [4] Chen X, Duan XS, Xu LJ, et al. Interleukin-10 mediates the neuroprotection of hyperbaric oxygen therapy against traumatic brain injury in mice[J]. Neuroscience, 2014, 266: 235-243. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2013.11.036.
- [5] Qi Z, Gao CJ, Wang YB, et al. Effects of hyperbaric oxygen preconditioning on ischemia-reperfusion inflammation and skin flap survival[J]. Chin Med J (Engl), 2013, 126(20): 3904-3909.
- [6] Hui J, Zhang ZJ, Zhang X, et al. Repetitive hyperbaric oxygen treatment attenuates complete Freund's adjuvant-induced pain and reduces glia-mediated neuroinflammation in the spinal cord[J]. J Pain, 2013, 14(7): 747-758. DOI: 10.1016/j.jpain.2013.02.003.
- [7] Chen S, Xiao N, Zhang X. Effect of combined therapy with ephedrine and hyperbaric oxygen on neonatal hypoxic-ischemic brain injury[J]. Neurosci Lett, 2009, 465(2): 171-176. DOI: 10.1016/j.neulet.2009.09.011.

- [8] Sun Q, Sun Q, Liu Y, et al. Anti-apoptotic effect of hyperbaric oxygen preconditioning on a rat model of myocardial infarction [J]. J Surg Res, 2011, 171 (1): 41-46. DOI: 10.1016/j.jss.2010.01.036.
- [9] Aydın F, Kaya A, Karapinar L, et al. IGF-1 increases with hyperbaric oxygen therapy and promotes wound healing in diabetic foot ulcers [J]. J Diabetes Res, 2013, 2013: 567834. DOI: 10.1155/2013/567834.
- [10] Nasole E, Nicoletti C, Yang ZJ, et al. Effects of alpha lipoic acid and its R<sup>+</sup> enantiomer supplemented to hyperbaric oxygen therapy on interleukin-6, TNF- $\alpha$  and EGF production in chronic leg wound healing [J]. J Enzyme Inhib Med Chem, 2014, 29 (2): 297-302. DOI: 10.3109/14756366.2012.759951.
- [11] Yuan LJ, Niu CC, Lin SS, et al. Additive effects of hyperbaric oxygen and platelet-derived growth factor-BB in chondrocyte transplantation via up-regulation expression of platelet-derived growth factor-beta receptor [J]. J Orthop Res, 2009, 27 (11): 1439-1446. DOI: 10.1002/jor.20889.
- [12] Thom SR, Milovanova TN, Yang M, et al. Vasculogenic stem cell mobilization and wound recruitment in diabetic patients; increased cell number and intracellular regulatory protein content associated with hyperbaric oxygen therapy [J]. Wound Repair Regen, 2011, 19 (2): 149-161. DOI: 10.1111/j.1524-475X.2010.00660.x.
- [13] 马轅华, 雷永红, 周敏, 等. 高压氧治疗下肢慢性创面愈合与外周血内皮祖细胞的相关性 [J]. 中华医学杂志, 2011, 91 (45): 3214-3218. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2011.45.013.
- [14] 中华医学会高压氧医学分会. 医学用高压氧舱管理与应用规范, 北京, 2015.
- [15] Gesell LB. Hyperbaric oxygen therapy indications. 12th ed. Undersea and Hyperbaric Medical Society, 2008.
- [16] Löndahl M, Katzman P, Nilsson A, et al. Hyperbaric oxygen therapy facilitates healing of chronic foot ulcers in patients with diabetes [J]. Diabetes Care, 2010, 33 (5): 998-1003. DOI: 10.2337/dc09-1754.
- [17] Duzgun AP, Satir HZ, Ozozan O, et al. Effect of hyperbaric oxygen therapy on healing of diabetic foot ulcers [J]. J Foot Ankle Surg, 2008, 47 (6): 515-519. DOI: 10.1053/j.jfas.2008.08.002.
- [18] Kalani M, J meskog G, Naderi N, et al. Hyperbaric oxygen (HBO) therapy in treatment of diabetic foot ulcers. Long-term follow-up [J]. J Diabetes Complications, 2002, 16 (2): 153-158.
- [19] Opasanon S, Pongsapich W, Taweepraditpol S, et al. Clinical effectiveness of hyperbaric oxygen therapy in complex wounds [J]. J Am Coll Clin Wound Spec, 2015, 6 (1-2): 9-13. DOI: 10.1016/j.jccw.2015.03.003.
- [20] Oliveira N, Rosa P, Borges L, et al. Treatment of diabetic foot complications with hyperbaric oxygen therapy: a retrospective experience [J]. Foot Ankle Surg, 2014, 20 (2): 140-143. DOI: 10.1016/j.fas.2014.02.004.
- [21] Margolis DJ, Gupta J, Hoffstad O, et al. Lack of effectiveness of hyperbaric oxygen therapy for the treatment of diabetic foot ulcer and the prevention of amputation: a cohort study [J]. Diabetes Care, 2013, 36 (7): 1961-1966. DOI: 10.2337/dc12-2160.
- [22] Hawkins GC. Comment on: Margolis et al. Lack of effectiveness of hyperbaric oxygen therapy for the treatment of diabetic foot ulcer and the prevention of amputation: a cohort study [J]. Diabetes Care, 2013, 36 (8): e129. DOI: 10.2337/dc13-0589.
- [23] Fedorko L, Bowen JM, Jones W, et al. Hyperbaric oxygen therapy does not reduce indications for amputation in patients with diabetes with nonhealing ulcers of the lower limb: a prospective, double-blind, randomized controlled clinical trial [J]. Diabetes Care, 2016, 39 (3): 392-399. DOI: 10.2337/dc15-2001.
- [24] Akgül EA, Karakaya J, Aydın S. Role of comorbidities as limiting factors to the effect of hyperbaric oxygen in diabetic foot patients: a retrospective analysis [J]. Diabetes Ther, 2014, 5 (2): 535-544. DOI: 10.1007/s13300-014-0085-8.

(收稿日期: 2016-03-31)

## • 消息 •

### 2017 年第 3 期部分文题介绍

1. 邻苯二甲酸二(2-乙基)己酯(DEHP)对胰岛 MIN6  $\beta$  细胞毒性作用研究
2. 2 型糖尿病患者血清脂联素与肝脏脂肪含量的相关性研究
3. 团队管理下一对一营养干预模式在早期糖尿病肾病治疗中的效果评价
4. Graves 病甲亢性肝损害相关因素分析
5. 调节性 B 细胞与 1 型糖尿病
6. 运动改善糖尿病心肌病的机制
7. APPL1 在糖尿病及其并发症中的作用
8. STAT3 与甲状腺肿瘤研究进展
9. microRNA-124 与糖尿病肾病
10. Nrf2/ARE 通路和 IRS-2 与糖尿病动脉粥样硬化的关系
11. 糖基化终末产物及其受体与非酒精性脂肪肝病的研究进展
12. 胰高血糖素样肽-1 受体激动剂治疗多囊卵巢综合征的研究进展
13. 柚皮苷对糖尿病肾病作用机制研究进展
14. 关于 p53 与物质能量代谢的研究进展
15. 儿童单基因糖尿病诊治研究新进展

本刊编辑部